



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

OESTROGEL 0,06 %, gel pour application cutanée en tube

B/1 tube de 80 g avec applicateur (CIP : 34009 316 892 9 4)

OESTRODOSE 0,06 %, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse

B/1 flacon de 80 g (CIP : 34009 338 292 4 7)

THAIS 25 µg/24h, dispositif transdermique

B/8 sachets de 1 dispositifs (CIP : 34009 340 909 5 0)

THAIS 50 µg/24h, dispositif transdermique

B/8 sachets de 1 dispositifs (CIP : 34009 340 908 9 9)

THAIS 100 µg/24h, dispositif transdermique

B/8 sachets de 1 dispositifs (CIP : 34009 340 907 2 1)

THAISSEPT 25 µg/24h, dispositif transdermique

B/4 sachets de 1 dispositifs (CIP : 34009 352 397 4 7)

THAISSEPT 50 µg/24h, dispositif transdermique

B/4 sachets de 1 dispositifs (CIP : 34009 352 399 7 6)

THAISSEPT 75 µg/24h, dispositif transdermique

B/4 sachets de 1 dispositifs (CIP : 34009 352 401 1 8)

Laboratoire BESINS INTERNATIONAL

DCI	estradiol
Code ATC (2013)	G03CA03 (estrogènes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	OESTROGEL 0,06 %, OESTRODOSE 0,06 % « - Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. - Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

	L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. ». THAIS 25 µg/24h, THAIS 50 µg/24h, THAIS 100 µg/24h, THAISSEPT 25 µg/24h, THAISSEPT 50 µg/24h, THAISSEPT 75 µg/24h « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	OESTRODOSE 0,06 % : 17 septembre 1990 (procédure nationale) ; OESTROGEL 0,06 % : 21 août 1996 (procédure nationale) ; THAIS 25 µg/24h, THAIS 50 µg/24h, THAIS 100 µg/24h : 4 juin 1996 (procédure nationale) ; THAISSEPT 25 µg/24h, THAISSEPT 50 µg/24h, THAISSEPT 75 µg/24h : 30 novembre 1999 (procédure de reconnaissance mutuelle).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classement ATC	2013 G G03 G03C G03CA G03CA03	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Hormones sexuelles et modulateurs du système génital Estrogènes Estrogènes naturelles et semi-synthétiques Estradiol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 21 novembre 2010.

Dans son dernier avis de réévaluation du 28 mai 2014, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était important dans les indications de leur AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

OESTROGEL et OESTRODOSE :

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »

THAIS et THAISEPT :

« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité issues de la littérature. Une seule publication a été prise en compte, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées. Il s'agit d'une revue de la littérature regroupant 9 études cliniques randomisées, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des faibles doses d'œstrogènes administrés par voie cutanée par rapport au placebo dans la prise en charge des bouffées de chaleur modérées à sévères induites par la ménopause¹.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période de septembre 2011 à janvier 2015 pour les spécialités THAIS et THAISSEPT et de septembre 2010 à octobre 2014 pour les spécialités OESTROGEL et OESTRODOSE).

► Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques de tolérance issues de la littérature :

- Une méta-analyse regroupant 52 études observationnelles dont le but était d'étudier le risque de survenue d'un cancer de l'ovaire chez des femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif² ;
- Une étude observationnelle³ et une revue de la littérature⁴ étudiant le risque thromboembolique veineux selon la voie d'administration des estrogènes ;

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014) OESTROGEL a fait l'objet de 15 066 prescriptions, OESTRODOSE de 228 549 prescriptions, THAIS de 6 684 prescriptions et THAISSEPT de 11 582 prescriptions.

OESTRODOSE a été majoritairement prescrit dans les troubles de la ménopause et du climatère féminin (54 % des prescriptions), en revanche les faibles nombres des prescriptions d'OESTROGEL, THAIS et THAISSEPT ne permettent pas l'analyse qualitative de ces données.

¹ Corbelli J et al. Low-dose transdermal estradiol for vasomotor symptoms: a systematic review. *Menopause* 2015; 22: 114-21

² Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *The Lancet* 2015; 385: 1835-42

³ Olié V et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 488-93

⁴ Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Cardiovascular issues in endocrinology*. 2014; 44: 21-32

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 mai 2014, la place de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 28/05/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées

- ▀ Les symptômes vasomoteurs de la ménopause lorsqu'ils sont fréquents et intenses peuvent altérer notablement la qualité de vie.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênants pour altérer leur qualité de vie et dans le respect des recommandations de la commission.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités (autres traitements hormonaux de la ménopause).
- ▀ Les traitements hormonaux de la ménopause sont des traitements de première intention des troubles du climatère lorsqu'ils sont suffisamment gênants pour entraîner une altération de la qualité de vie.

▀ Intérêt de santé publique :

Au moment de la ménopause, dans la population générale, la proportion de femmes se plaignant de troubles du climatère serait de plus de 50 %¹. Les bouffées de chaleur en constituent le symptôme le plus fréquent ; 1 femme sur 3 environ présente des sudations nocturnes. Cependant d'autres symptômes peuvent aussi être présents : sécheresse génitale ou, symptômes urinaires. La fréquence et la sévérité de ces symptômes diminuent avec le temps mais sont encore présents plus de 10 ans après la ménopause chez environ un quart des femmes.

En conséquence, eu égard aux limitations de leur utilisation chez les femmes ménopausées les THM ont un impact faible sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OESTRODOSE 0,06 %, OESTROGEL 0,06 %, THAIS 25 µg/24h, 50 µg/24h, 100 µg/24h, THAISSEPT 25 µg/24h, 50 µg/24h, 75 µg/24h dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées reste important chez les patientes dont les troubles du climatère sont ressentis comme suffisamment gênant pour altérer leur qualité de vie, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

5.1.2 Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose

- ▮ L'ostéoporose post-ménopausique est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. Les fractures du col fémoral en particulier peuvent compromettre le pronostic vital.
- ▮ Les spécialités OESTRODOSE et OESTROGEL sont des traitements à visée préventive.
- ▮ Uniquement pendant la durée du traitement, le rapport efficacité / effets indésirables est important en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, en cas d'intolérance ou d'échec des autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres traitements hormonaux de la ménopause ayant la même indication).
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de recours.

▮ Intérêt de santé publique

Du fait de sa prévalence élevée et de la gravité de ses conséquences, le poids de l'ostéoporose post-ménopausique est important en termes de santé publique. Compte tenu de la place des traitements hormonaux de la ménopause dans la prise en charge de l'ostéoporose, le nombre de patientes pour lesquelles les traitements hormonaux de la ménopause sont indiqués est très faible. En conséquence, les THM n'ont pas d'impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OESTRODOSE 0,06 % et OESTROGEL 0,06 % reste important dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission recommande :

- De bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente.
- De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.

Ces traitements seront prescrits lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible dans le respect des recommandations de l'ANSM, notamment :

- avant d'instaurer ou de ré-instaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels.
- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués. De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

Dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose, ces traitements seront prescrits en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un Tscore bas.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de leur AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.